

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9566 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004463

Señores
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROCEDIMIENTO FOTOQUÍMICO PARA LA PREPARACIÓN DE (4R,4S)-4-(4-CIANO-2-METOXIFENIL)-5-ETOXI-2,8-DIMETIL-1,4-DIHI-DRO-1,6-NAFTIRIDIN-3-CARBOXAMIDA”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2020/078614

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 12 de octubre de 2020.

PRIORIDAD: 17/10/2019, EP (EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)), 19203824.8

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

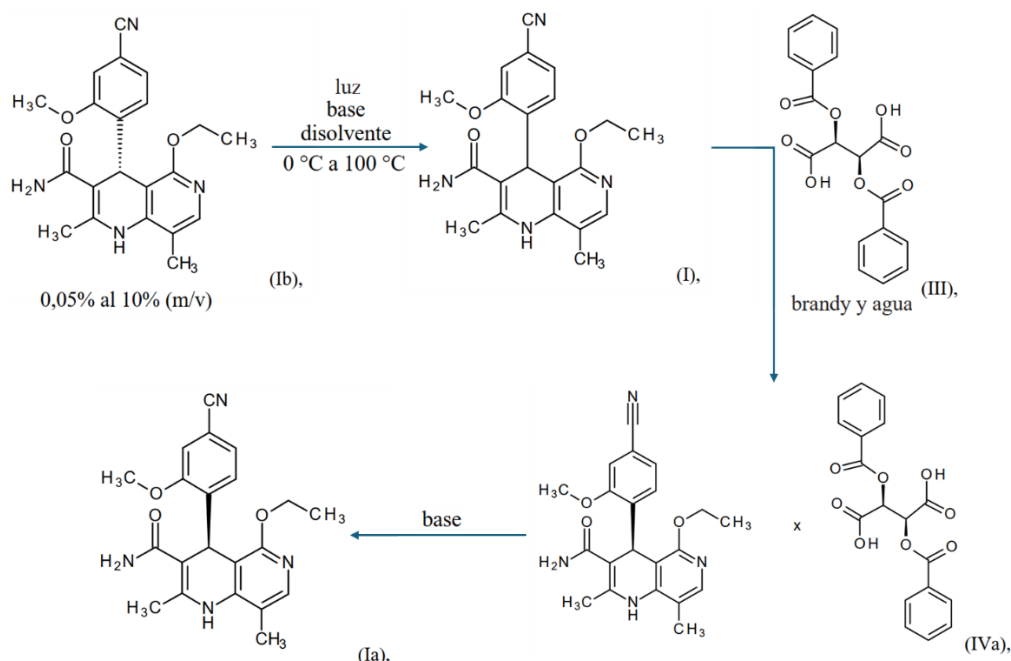
1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de encontrar un proceso alternativo y de bajo costo al SMB (simulated moving bed) para la separación de una mezcla racémica que contiene la finerenona (Ia), que es una antípoda farmacológicamente activa la cual se emplea en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y renales tales como insuficiencia cardíaca y nefropatía diabética, así como procesos con menos pasos para llegar a finerenonas activas. El método SMB por HPLC requiere el uso de solventes y columnas cromatográficas que lo hacen costoso y no tan amigable con el medio ambiente.

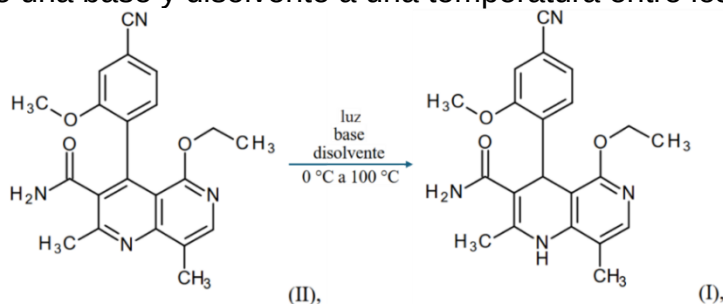
Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea procedimientos con alta eficiencia en términos de rendimiento y pureza química, respetuoso con el medio ambiente porque se emplea luz en presencia de una base y disolvente para preparar mezclas racémicas de finerenonas para posteriormente separarlas con éster de ácido tartárico quirál. El primer procedimiento consiste en irradiar con luz en presencia de un disolvente y una base a una temperatura entre 0 a 100 °C el enantiómero (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de formula (Ib) para preparar la mezcla (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (I), esta se separa consecutivamente empleando un éster de ácido tartárico quirál de la fórmula (III) en una mezcla de brandy y agua para obtener la sal diastereoisómera (IVa), la cual se trata con una base para obtener la finerenona (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida correspondiente al compuesto de formula (Ia).

Oficio N° 9566 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004463



Además, la invención también se refiere a un procedimiento para preparar la mezcla racémica (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (I) a partir de la piridina de formula (II) empleando luz en presencia de una base y disolvente a una temperatura entre los 0 a 100 °C.



2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 7 de abril de 2022 bajo el radicado NC2022/0004463.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

Oficio N° 9566 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004463

La reivindicación 1 contempla la posibilidad de transformar el enantiómero (Ia), que es el compuesto farmacológicamente activo, en la mezcla racémica (I). No obstante, esta opción resulta contradictoria con el objetivo mencionado en la descripción, que es precisamente la obtención del enantiómero (Ia). Incluir esta transformación no solo carece de lógica desde el punto de vista técnico, sino que además va en contra del propósito del proceso reivindicado. Se recomienda eliminar o modificar esta parte de la reivindicación para alinearla con el objetivo declarado de la invención.

Esta oficina informa que, de la descripción se desprende que las características de ingreso de aire y la longitud de onda de la radiación UV durante la irradiación de luz es esencial para la invención (Páginas 19, 24, 45-51, 58), puesto que forma parte de la solución al problema a resolver, pero estas características no se mencionan en las reivindicaciones. Se sugiere incluir estas características esenciales en las reivindicaciones.

Las reivindicaciones 1, 3, 4, 7, 9, 10, 13 y 15 no son concisas porque los términos: disolventes, mezcla de disolventes y base comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

En la reivindicación 1, la expresión: "opcionalmente" precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

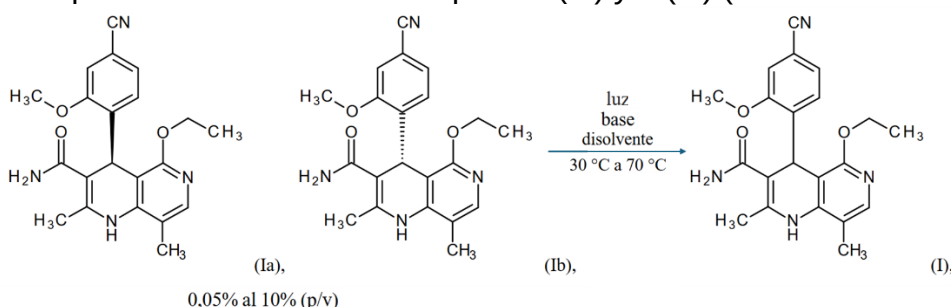
En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es el compuesto (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida que es una mezcla racémica de la fórmula (I), y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2017032678, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

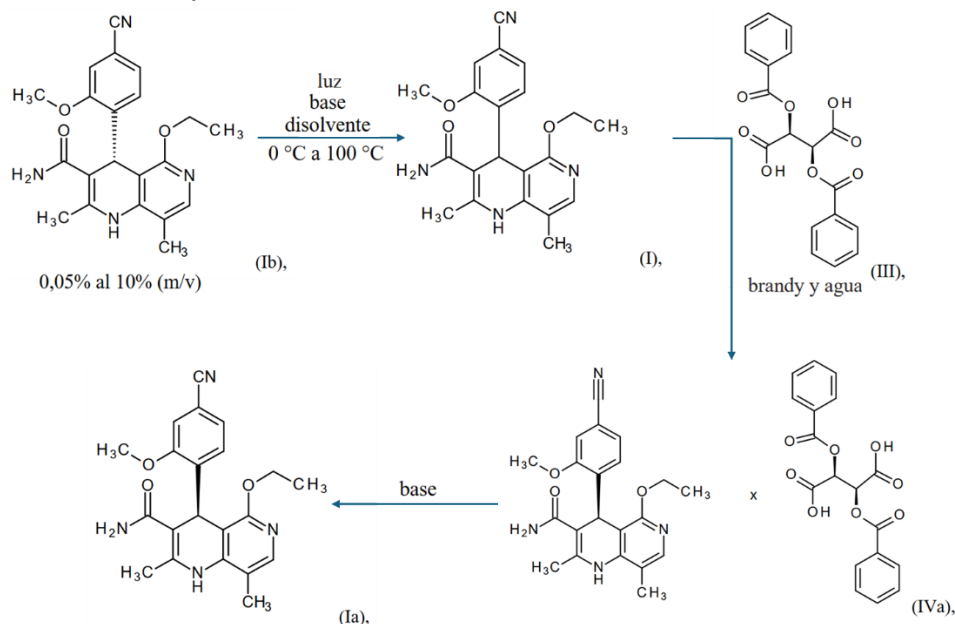
Grupo inventivo 1: Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) mediante la transformación por luz ultravioleta del compuesto (Ia) y/o (Ib) (reivindicaciones 1 a 6).



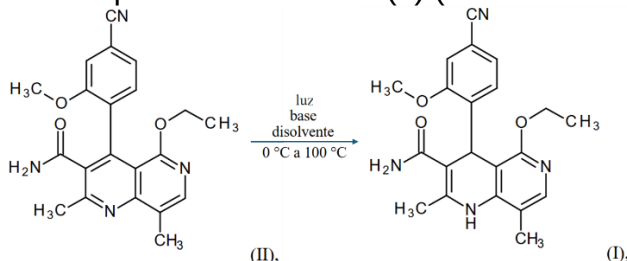
Oficio N° 9566 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004463

Grupo inventivo 2: Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (Ia) mediante la separación de la mezcla racémica con un éster de ácido tartárico de fórmula (III) (reivindicaciones 7 a 12).



Grupo inventivo 3: Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) mediante la reducción con una base de la piridina de fórmula (II) (reivindicaciones 13 a 15).



De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 17 de octubre de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Oficio N° 9566 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004463

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2017032678	“METHOD FOR THE PREPARATION OF (4S)-4-(4-CYANO-2-METHOXYPHENYL)-5-ETHOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1-6-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOXAMIDE AND RECOVERY OF (4S)-4-(4-CYANO-2-METHOXYPHENYL)-5-ETHOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1-6-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOXAMIDE BY ELECTROCHEMICAL METHODS”	2 de marzo de 2017
D2	Fasani, E.	“Photochemistry of Hantzsch 1, 4-dihydropyridines and pyridines”	31 de marzo de 2008

D1¹ divulga un método para la preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1-6-naftiridina-3-carboxamida de fórmula (I) y para la recuperación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1-6-naftiridina-3-carboxamida de fórmula (I) a partir de (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida de fórmula ent-(I) (Resumen).

D2² divulga un estudio fotoquímico de algunas 4-fenil-1,4-dihidropiridinas de Hantzsch que presentan un sustituyente en el anillo fenilo (los tres derivados isoméricos de cloro y el derivado 4'-nitro). Todos estos compuestos experimentaron una aromatización ineficiente a las piridinas correspondientes (rendimiento cuántico <10–4 a 366 nm, <10–2 a 254 nm). Este proceso se ve escasamente afectado por el oxígeno molecular y se inicia por transferencia de protones (de C4–H), probablemente al disolvente, desde el singlete excitado. A su vez, las piridinas así formadas fueron fotorreactivas con una eficiencia comparable o superior. Por lo tanto, las piridinas de Hantzsch 4-(3'-clorofenil) y 4-(4'-clorofenil) experimentaron una reorganización posicional para formar dos isómeros cada una. La reacción ocurre a través de la ruta de Dewar benceno-prismano. En el caso del isómero minoritario, se produce un desplazamiento 1,3 adicional en el nivel de benceno de Dewar. El derivado 4-(2'-clorofenilo) experimentó homólisis del enlace C-Cl, lo que condujo a la ciclización del grupo fenilo en uno de los grupos éster, formando un anillo de pirano (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

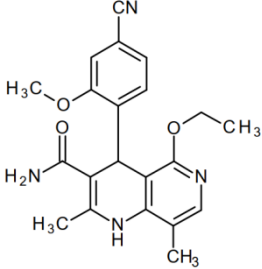
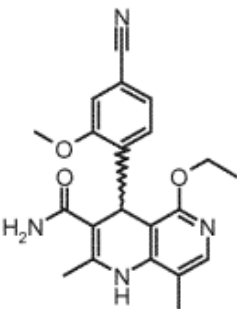
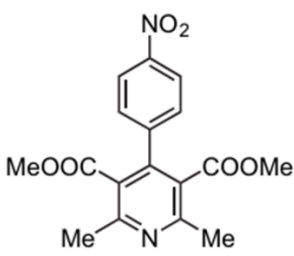
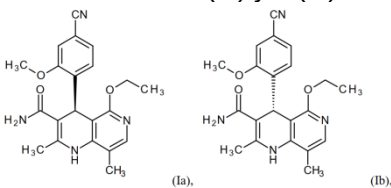
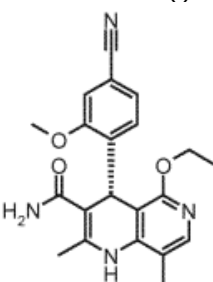
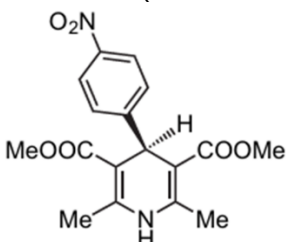
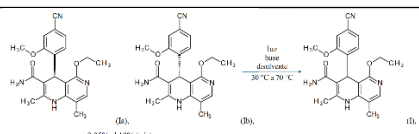
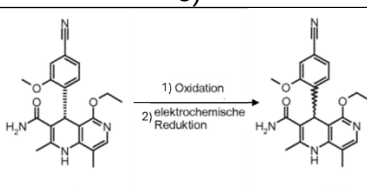
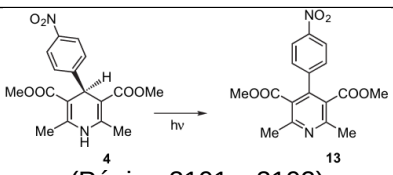
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0004463 del 7 de abril de 2022) refiere a: “*Procedimiento para preparar (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I) (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2017032678A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20170302&DB=&locale=en_EP

² Fasani, E., Albini, A., & Mella, M. (2008). Photochemistry of Hantzsch 1, 4-dihydropyridines and pyridines. Tetrahedron, 64(14), 3190-3196.

Oficio N° 9566 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004463

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Procedimiento para preparar (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I)  (I),	Procedimiento para preparar (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (XIII)  racemisch (XIII) (Página 16) líneas 1-5	Procedimiento para preparar 4-(4'-nitrofenil)-1,4dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dimetilo de la formula 13  13 (Página 3191 y 3192)
a partir de los enantiómeros de las fórmulas (Ia) y/o (Ib)  (Ia), (Ib),	A partir del enantiómero R de formula ent-(I)  ent-(I) (Página 16) líneas 1-5	A partir del enantiómero derivado de 4-(4'-nitrofenilo) 4  4 (Página 3191 y 3192)
que comprende el paso (i):	Que comprende el paso de:	Que comprende el paso de:
(i) irradiación de los enantiómeros de las fórmulas (Ia) y/o (Ib) con luz disolvente apropiado o mezcla de disolventes en presencia de una base,	---	Irradiar el enantiómero 4 con lámparas de 254 y 366 nm en MeCN o MeOH
en donde la irradiación en el paso (i) tiene lugar a una temperatura de 0 °C a 100 °C	Disolvente o mezcla de disolventes ---	---
	(Página 19) líneas 5-10 30 a 100°C, preferiblemente 20°C (Págs. 53-54, líneas 26-32 y 1-5)	(Página 3195) ---
 (Ia), (Ib), (I), (0,05% al 10% (p/v))	 ent-(I) racemisch (XIII) (Página 16) líneas 1-5	 4 13 (Página 3191 y 3192)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método para preparar la mezcla racémica de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida a



Oficio N° 9566 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004463

partir del enantiómero (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida de fórmula ent-(I) como un proceso de reciclaje a partir del enantiómero de fórmula ent-(I), que se obtiene durante el proceso de preparación del enantiómero (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (Página 16) líneas 1-5.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método divulgado en D1, consiste en la etapa en donde el oxidante es la radiación de luz y el reductor la base.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una etapa con irradiación de luz y una base proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la obtención de la mezcla racémica a través de la oxidación del enantiómero ent-(I) y su posterior reducción electroquímica ya había sido previsto en dicho documento (Página 16) líneas 1-5.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, un método para sintetizar compuestos que comprende la isomerización al incluir luz ultravioleta para transformar el enantiómero no activo (R) farmacológicamente, ya está divulgado en D2 que se refiere a dihidropiridinas de Hantzsch como fármacos cardíacos que se irradian con luz mediante lámparas de 254 nm o 366 nm para llevar a cabo la transformación a la piridina correspondiente (Página 3191 y 3195). Adicionalmente es conocido que el empleo de bases en compuestos orgánicos inhibe los procesos de reducción de las moléculas³.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una fuente de irradiación con luz del método de síntesis de D2 en el método síntesis de D1 junto con el conocimiento general, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017032678	1 a 6	Nivel inventivo
D2	Fasani, E.	1 a 6	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

³ Fu, Y., & Sun, J. (2019). HMPA-catalyzed transfer hydrogenation of 3-carbonyl pyridines and other N-heteroarenes with trichlorosilane. *Molecules*, 24(3), 401.

Oficio N° 9566 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004463

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



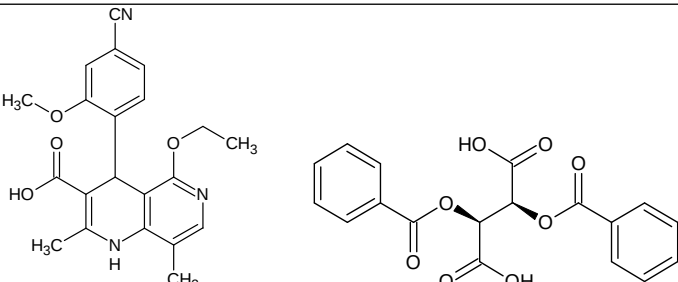
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 9566 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004463

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0004463		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2020/078614		12 de octubre de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
17/10/2019				X					
Solicitante									
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			1 a 15

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 6
Palabras clave utilizadas	“finerenone” AND (“antipode” OR “racem**”) AND (“photochem**” OR “irradia*” OR “light”) AND (“base” OR “organic base”) AND “chiral tartrate ester” AND “naphtaete diamine” AND “pyridine” AND CIP AND Claims
Por estructura	
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 471/04, C07B 55/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI ISA	NC2020/0013150	21-10-2020	-	-	Y
	CN108137587A	08-06-2018	-	-	Y
	WO2008104306A2	04-09-2008	-	-	A
	WO2016016287A1	04-02-2016	-	-	A
	WO2017032678A1	02-03-2017	1 a 6	Todo el documento	Y
Patbase	US2018244670	30-08-2018	-	-	A
	US2010136142	03-06-2010	-	-	A
	US2019263805	29-08-2019	-	-	A
	CN101798280	11-08-2010	-	-	Y
	WO2017032673A1	02-03-2017	-	-	
Orbit	CN107849043	27-03-2018	-	-	Y
	US8436180	03-06-2010	-	-	A





Ref. Expediente N° NC2022/0004463

Página 10 de 10